

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 C 217/20		6742-4H		
A 61 K 31/135	AAK	8413-4C		
	AAAN	8413-4C		
31/335	ABU	7252-4C		
31/34	AAE	7252-4C		

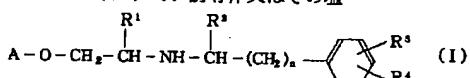
審査請求 未請求 請求項の数4(全22頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平3-317452	(71)出願人	000006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22)出願日	平成3年(1991)11月5日	(72)発明者	安永 智之 茨城県つくば市千現二丁目8-3 セジュ ール進伸B-201
		(72)発明者	今西 直樹 茨城県つくば市二の宮二丁目5-9 ルー ミー筑波231
		(72)発明者	内藤 良 茨城県つくば市二の宮二丁目5-9 ルー ミー筑波230
		(74)代理人	弁理士 長井 省三 (外1名)
			最終頁に続く

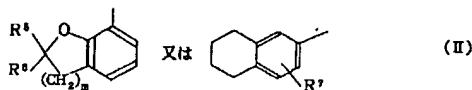
(54)【発明の名称】新規なアリールオキシアルキルアミン誘導体又はその塩

(57)【要約】(修正有)

性能機能障害、認識障害等の諸種の疾患の処置に有用。

【構成】下記一般式(I)で示される新規なアリール
オキシアルキルアミン誘導体又はその塩

(式中、Aは下記一般式(II))



で示される基を、R¹、R²、R⁵、R⁶は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を、R³、R⁴は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はヒドロキシ基を(但し、R³、R⁴ともに水素原子である場合を除く。)、R⁷は、低級アルコキシ基を、nは1~5の整数を、及びmは1~4の整数を夫々意味する。)

【効果】医薬、特に5HT_{1A}受容体作用剤として不安、緊張およびうつ、精神分裂病などの精神神経疾患、

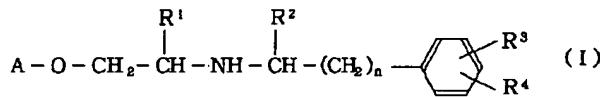
BEST AVAILABLE COPY

1

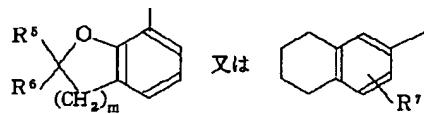
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で示される新規なアリ*



(式中、Aは下記一般式(II))



*アリールオキシアルキルアミン誘導体又はその塩。

【化1】

2

【化2】

(II)

で示される基を、R¹、R²、R⁵、R⁶は同一又は異なつて、水素原子又は低級アルキル基を、R³、R⁴は同一又は異なつて水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はヒドロキシ基を(但し、R³、R⁴がともに水素原子である場合を除く。)、R⁷は、低級アルコキシ基を、nは1~5の整数を、及びmは1~4の整数を夫々意味する。)

【請求項2】 N-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-p-メトキシフェネチルアミン又はその酸付加塩

【請求項3】 N-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-4-(p-メトキシフェニル)ブチルアミン又はその酸付加塩

【請求項4】 p-メトキシ-N-[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]フェネチルアミン又はその酸付加塩

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬、特に5-HT_{1A}受容体に対して選択性の親和性を有するため、不安、うつ、記憶障害等の中枢神経系が関与する病状の治療剤として有用な新規なアリールオキシアルキルアミン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 最近、数年の間に、神經伝達物質セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン:以下、5-HTと略記する。)が、食欲、記憶、体温調節、睡眠、性的行動、不安、うつ病、および幻覚行動を含む多くの生理的現象と直接的または間接的に関連していることが明らかにされてきた【グレノン (Glenon, R. A., *J. Med. Chem.* 30, 1(1987))】。

【0003】 5-HT受容体には、複数のタイプが存在することが認識されている。これらの受容体は、5-HT_{1A}、5-HT₂および5-HT₃受容体として分類されており、最初の5-HT_{1A}はさらにサブクラスとして5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1C}および5-HT_{1D}に分類されている。上記5-HT_{1A}のサブクラスの中で、5-HT_{1A}受容体は不安、うつなどの中枢神経系の疾患

に関与していると考えられており、従って、5-HT_{1A}受容体に対して親和性を有する化合物は、中枢神経系が関与する種々の疾病的治療又は予防に有効であると考えられる。

【0004】 従来、5-HT_{1A}受容体に対し選択性の親和性を有する化合物の代表的なものとしては、ブスピロン (Buspirone; メルクインデックス 11版229頁に記載の化合物) や、ビノスピロン (M. Hibert et al., *Br. J. Pharmacol.*, 1988, 93, 2頁にMDL 73005 E Fとして、及び特開昭61-246180号公報に実施例9として記載された化合物) 等が知られている。このような化合物は、不安、うつ、精神分裂病、食欲抑制の障害、学習および認識の障害、アルツハイマー病、あるいは高血圧や頭痛などの治療薬となる可能性があると考えられており、中でもブスピロンは既に抗不安薬として上市されている。

【0005】

【0006】 なお、アリールオキシアルキルアミン誘導体に関しては、特表平1-501393号公報に報告されているが、本発明の化合物は、アリールオキシ基における置換基の種類を異にする新規化合物である。また、同公報は、殺真菌剤としての作用を説明しているだけで、5-HT受容体に対する親和性については全く記載していない。

【0007】

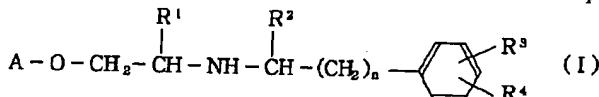
【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は、下記一般式(1)で示される、新規なアリールオキシアルキルアミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を提供するものである。

【0008】

【化3】

(3)

3



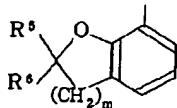
4

(I)

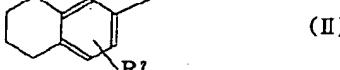
【0009】 (式中, Aは下記一般式 (I))
【0010】

*【化4】

*



又は



(II)

【0011】 で示される基を, R¹, R², R⁶, R⁸は同一又は異なって, 水素原子又は低級アルキル基を, R³, R⁴は同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基, 低級アルコキシ基, 低級アルキルチオ基又はヒドロキシ基を(但し, R³, R⁴ともに水素原子である場合を除く。), R⁷は, 低級アルコキシ基を, nは1~5の整数を, 及びmは1~4の整数を夫々意味する。)

【0012】 以下本発明化合物につき詳述する。本明細書中, 『低級』なる語は, 炭素数1~6個の直鎖状または枝分岐の炭化水素鎖を意味する。従って, 『低級アルキル基』としては, 具体的には例えばメチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, プチル基, イソブチル基, sec-ブチル基, tert-ブチル基, ベンチル基, イソベンチル基, ネオベンチル基, tert-ベンチル基, 1-メチルブチル基, 2-メチルブチル基, 1, 2-ジメチルプロピル基, ヘキシル基, イソヘキシル基, 1-メチルベンチル基, 2-メチルベンチル基, 3-メチルベンチル基, 1, 1-ジメチルブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 1-エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1, 1, 2-トリメチルプロピル基, 1-エチル-1メチルブチル基, 1-エチル-2-メチルブチル基等が挙げられる。

【0013】 また, 『低級アルコキシ基』としては, メトキシ基, エトキシ基, プロポキシ基, イソプロポキシ基, プトキシ基, イソブトキシ基, sec-ブトキシ基, tert-ブトキシ基, ベンチルオキシ(アルミオキシ)基, イソベンチルオキシ基, tert-ベンチルオキシ基, ネオベンチルオキシ基, 2-メチルブトキシ基, 1, 2-ジメチルプロポキシ基, 1-エチルプロポキシ基, ヘキシルオキシ基等が挙げられる。また, 『低級アルキルチオ基』とは, チオール基(-SH)の水素原子が, 前記『低級アルキル基』で置換された基であり, 具体的には例えばメチルチオ基, エチルチオ基, プロピルチオ基, イソプロピルチオ基, プチルチオ基, イソブチルチオ基, sec-ブチルチオ基, tert-ブ

チルチオ基, ベンチルチオ基, イソベンチルチオ基, 2-メチルブチルチオ基, 1, 2-ジメチルブチルチオ基, ヘキシルチオ基, イソヘキシルチオ基, 1-メチルベンチルチオ基, 2-メチルベンチルチオ基, 3-メチルベンチルチオ基, 1, 1-ジメチルブチルチオ基, 1, 2-ジメチルブチルチオ基, 2, 2-ジメチルブチルチオ基, 1, 3-ジメチルブチルチオ基, 2, 3-ジメチルブチルチオ基, 1-エチルブチルチオ基, 2-エチルブチルチオ基, 1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基, 1-エチル-1メチルブチルチオ基, 1-エチル-2-メチルブチルチオ基等が挙げられる。

【0014】 また本発明化合物は置換基の種類によっては不斉炭素原子を含む場合もある。従って本発明化合物には, 各種の光学異性体の混合物や単離されたものが含まれる。本発明化合物(I)は, 酸付加塩を形成する場合がある。また, 置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては, 具体的には, 塩酸, 臭化水素酸, ヨウ化水素酸, 硫酸, 硝酸, リン酸等の鉱酸, ギ酸, 酢酸, プロピオン酸, シュウ酸, マロン酸, コハク酸, フマル酸, マレイン酸, 乳酸, リンゴ酸, 酒石酸, クエン酸, メタンスルホン酸, エタンスルホン酸等の有機酸, アスパラギン酸, グルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩, ナトリウム, カリウム, マグネシウム, カルシウム, アルミニウムなど無機塩基, メチルアミン, エチルアミン, エタノールアミンなどの有機塩基, リジン, オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

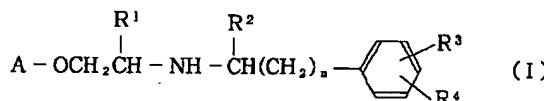
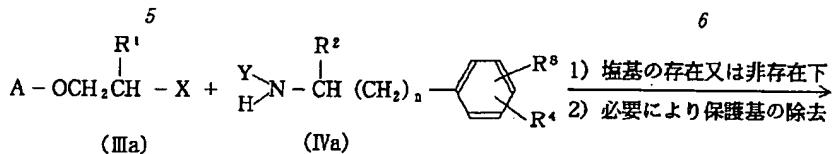
【0015】 (製造法) 本発明化合物及びその塩は, その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し, 種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を例示する。

第1製法

(1)

【0016】

【化5】



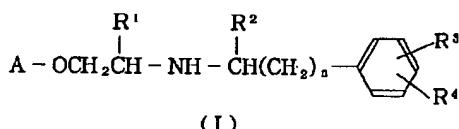
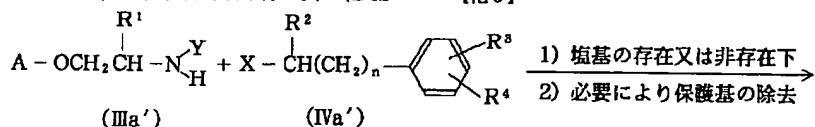
【0017】(式中, A, R¹, R², R³, R⁴ 及び n は前記の意味を有し, X はハロゲン原子またはメチルスルホニルオキシ基, トリフルオロメチルスルホニルオキシ基, パラトルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味し, Y は水素原子またはベンジル基, アシル基などの保護基もしくは活性化基を意味する。) 本製法は, 上式中 (IIIa) および (IVa) で示される化合物を適当な溶媒中もしくは無溶媒で, 塩基の存在もしくは非存在下に反応させ, 必要により保護基 (上式 (IVa) 中 Y で示される基) を除去して上式中の (I) で示される本発明化合物を得る方法である。溶媒としてはメタノール, エタノール等の炭化水素類あるいはテトラヒドロフラン, ジオキサン, アセトニトリル, ジメチルホルムアミド (DM*

* F), ジメチルスルホキシド等の反応に不活性な溶媒が適宜用いられ, また無溶媒で反応を行うこともできる。また, 塩基の存在下に反応させる場合には, トリエチルアミン, ピリジン等の有機塩基類, 炭酸ナトリウム, 炭酸カリウム等の無機塩基類, 水素化ナトリウム又は n-ブチルリチウム等を添加することが好ましく, さらに塩基が液体である場合には, その塩基を溶媒として用いてもよい。なお, 本反応は, -78° 乃至加熱下 (還流下), 特に室温乃至加熱下 (還流下) で行なわれるのが 20 望ましい。

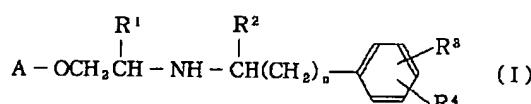
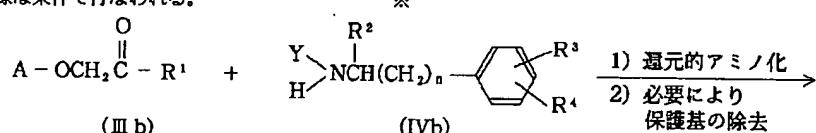
(2)

【0018】

【化6】



【0019】(式中, A, X, Y, R¹, R², R³, R⁴ 及び n は前記の意味を有する。) 本製法は, 上式中 (IIa') 及び (IVa') で示される化合物を反応させ, 本発明化合物 (I) を得る方法である。本反応は上記 (1) と同様な条件で行なわれる。※



【0021】(式中, A, Y, R¹, R², R³, R⁴ 及び n は前記の意味を有する。) 本製法は, 上式中 (IIIb)

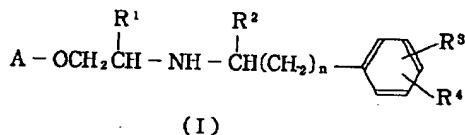
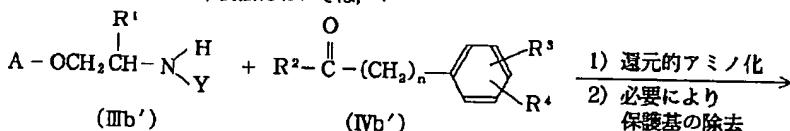
7
および(IVb)で示される化合物を脱水縮合させた後還元する、いわゆる還元的アミノ化として知られる反応にて処理した後、必要により保護基を除去することにより、上式中の(1)で示される本発明化合物を得る方法である。脱水縮合はメタノール、エタノール等のアルコール類やテトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン等の炭化水素系溶媒、1,2-ジクロロエタン等のハログン化炭化水素系溶媒中等で行うことができる。温度条件は室温乃至加熱下(還流下)で行うことが好ましく、その際共沸脱水装置あるいは分子ふるい等の脱水剤を用いて脱水しながら行ってもよい。還元は上記の脱水縮合と同様な溶媒で行うことができる。本製法においては、*

8
*本発明化合物の中間体の脱水縮合体を単離して還元してもよいし、脱水縮合と還元の二つの反応を連続的もしくは同時に実行してもよい。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤が適宜用いられ、パラジウム炭素、酸化白金などの貴金属触媒の存在下に、常圧乃至加圧下に接触水素付加を行ってもよい。また、本還元反応は0°乃至加熱下(還流下)にて行われるのが望ましい。

(2)

10 【0022】

【化8】



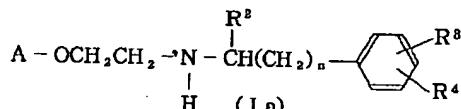
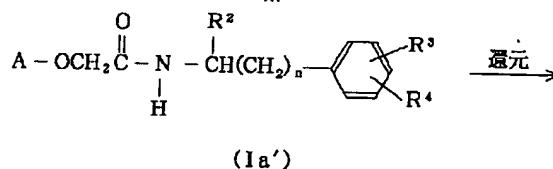
【0023】(式中、A、Y、R¹、R²、R³、R⁴及びnは前記の意味を有する。)本製法は、上式中(IIIb')及び(IVb')で示される化合物を反応させ、本発明化合物(I)を得る方法である。本反応は、上記(1)と同様な条件下で行われる。

※第3製法

(1)

【0024】

【化9】



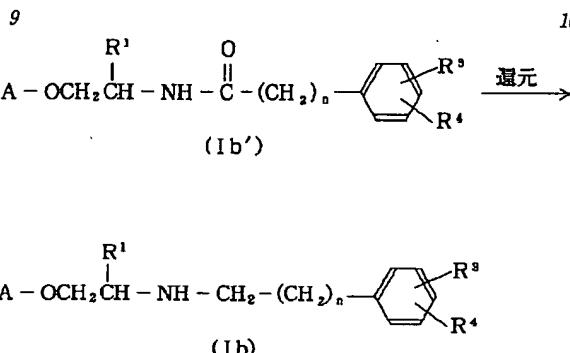
【0025】(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴及びnは前記の意味を表す。)本発明化合物(I)中、R¹が水素原子である上式中(Ia)で示される化合物は、その原料化合物である上式中(Ia')で示されるアミド誘導体を還元することにより得ることができる。還元剤としては、ボラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム等の還元剤が適宜用いられる。本反応は、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類等の溶媒中、氷冷却下

40 乃至加熱下(還流下)で行なわれることが好ましい。また、原料化合物であるアミド誘導体(Ia')は、対応するカルボン酸またはその誘導体とアミン誘導体とを、酸クロライド法、混合酸無水物法、アジド法、DCC法等のカップリング反応を用いてカップリングさせることにより合成できる。

(2)

【0026】

【化10】



【0027】(式中, A, R¹, R³, R⁴及びnは前記の意味を有する。)本発明化合物(I)中, R²が水素原子である上式中(Ib)で示される化合物は, その原料化合物である上式中(Ib')で示されるアミド誘導体を還元することにより, 得ることができる。本反応は上記(1)と同様にして行なわれる。

【発明の効果】

【0028】本発明の化合物は5-HT受容体に対して親和性を有し, とりわけ, 5-HT受容体のサブタイプである5-HT_{1A}受容体に対して非常に高い親和性を示す。このため本発明の化合物は5-HT神経系が関与する種々の疾患の処置に用いることができる。このような疾患としては例えば不安, 緊張およびうつ, 精神分裂病などの精神神経疾患, 性的機能障害, 食餌摂取の障害, 睡眠障害, 動搖病, および薬物依存等があげられる。さらにこれらは脳卒中, 脳虚血, 認識障害, 学習・記憶障害, アルツハイマー病などの処置のために用いることができる。さらにまた, これらは偏頭痛や高血圧などの循環器系の障害に対して用いることができる。さらに本発明の化合物は, 5-HT受容体に対する親和性

*明の包含する化合物の一部はアドレナリンα受容体に親和性を持つことから, 当該化合物は排尿障害, 高血圧症の治療剤および脳循環改善剤として用いることができる。以下に本発明化合物の5-HT_{1A}受容体に対する親和性および不安対応作用について, 実験例を掲記して説明する。

【0029】【実験例1】

5-HT_{1A}受容体に対する親和性

1) 実験方法

5-HT_{1A}に対する親和性は, Peroutkaの方法(J. Neurochem. 47, 529 (1986))に従い, ラット海馬の標本を用いてトリチウム標識した8-OH-DPATの置換を測定することにより求め, K_i値として表わした。本発明化合物及び対照化合物として用いた前記のブスピロンのK_i値を下記表1に示す。

2) 実験結果

【0030】

【表1】

各被験化合物の5-HT_{1A}受容体に対する親和性

被験化合物	K _i 値(単位: ナノモル)
プロスピシン(対照化合物)	18.5
実施例1 (本発明化合物)	0.175
実施例2 (本発明化合物)	0.674
実施例5 (本発明化合物)	0.578
実施例11 (本発明化合物)	0.118

【0031】この結果, 本発明化合物は, 対照化合物であるブスピロンと比較して, 5-HT_{1A}受容体に対する親和性が著しく強力であることが知見された。このため

本発明化合物は, 5-HT神経系に関与する種々の疾患の予防又は治療において, より優れた効果を有することが期待できる。

【0032】[実験例2]

不安寛解作用

1) 実験方法

本発明化合物の不安寛解作用を、ラットにおける社会的相互作用を指標として調べた (J. Neurosci. Methods., 2, 219(1980))。不安寛解作用は社会的相互作用時間の増加として示される。あらかじめ数日間ハンドリングを行った雄性ウイスターラットに薬物を腹腔内投与し、30分後、2匹を一組として試験用のケージに入れ、10分間観察した。その間、ラットが臭い嗅ぎ行動、追従行動、毛づくろいの行動などの能動的な社会的相互作用を行った時間を測定した。10分間のうちの社会的相互*

*作用の秒数の合計を求め、薬物非投与群に対する薬物投与群の増加率(%)として表わした。本発明化合物および対照として前記のブスピロン、さらに抗不安薬として現在広く用いられているジアゼパムについて、それぞれ1mg/kgを腹腔内投与した場合の不安寛解作用を表2に示す(表中、*は非投与群に対する投与群の数値に関し、危険率5%以下で有意な差があることを示し、**は同じく危険率1%以下で有意な差があることを示す)。

10 2) 実験結果

【0033】

【表2】

表2 各被験化合物の不安寛解作用

被験化合物	社会的相互作用時間(秒)		増加率(%)
	非投与群(例数)	投与群(例数)	
ジアゼパム (対照化合物)	61.3 ± 2.9 (7)	93.7 ± 11.5 ** (7)	152.9
ブスピロン (対照化合物)	67.1 ± 5.7 (10)	99.9 ± 6.4 * (8)	148.9
実施例1 (本発明化合物)	54.7 ± 6.0 (6)	95.0 ± 11.6 * (6)	173.7
実施例12 (本発明化合物)	68.1 ± 6.2 (7)	117.5 ± 9.2 ** (6)	172.5

【0034】その結果、本発明化合物中、実施例1及び12の化合物は、対照化合物であるジアゼパム又はブスピロンと比較して、著しく社会的相互作用時間の増加率が高く不安寛解作用が強力であることが知見された。このため本発明化合物は不安、うつ、記憶障害等の種々な精神疾患に対して、より優れた効果を有することが期待できる。

【0035】一般式(I)で示された化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製薬組成物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スター、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

【0036】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、

散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であつてもよい。投与量は症状、投与対象の年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当り0.1~1000mg、好ましくは1~500mg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。

【0037】

【実施例】以下に実施例を掲記して本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明原料化合物には新規な物質も含まれており、その製法を参考例に示す。また、原料化合物の製法及び本発明化合物の製法を一連で処理したものについては実施例に合わせて記載する。

【0038】参考例1

8-クロマノール1.5gを1,2-ジプロムエタン10mlに溶解し、3規定水酸化ナトリウム水溶液10mlおよび硫酸水素テトラブチルアンモニウム(TBAH)170mgを加え、70℃で攪拌した。2時間後、

13

1, 2-ジプロムエタン, 3規定水酸化ナトリウム水溶液5mlを追加し, さらに2時間攪拌した。冷後反応混合物をジクロロメタンで抽出し, 有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発乾固し, 8-(2-プロモエトキシ)クロマンの白色結晶2.6gを得た。

【0039】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 256 (M⁺), 258 (M⁺+2)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 8-2. 1 (2H, m, C3'-H₂), 2. 79 (2H, t, C4'-H₂), 3. 63 (2H, t, CH₂Br), 4. 24, 4. 30 (4H, t×2, C2-H₂, OCH₂CH₂Br), 6. 74 (3H, m)

参考例1と同様の方法により参考例2および参考例3の化合物を合成した。

【0040】参考例2

7-(2-プロモエトキシ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

【0041】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 242 (M⁺), 244 (M⁺+2)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 3. 22 (2H, t, C3'-H₂), 3. 62 (2H, t, CH₂Br), 4. 36 (2H, t, OCH₂), 4. 62 (2H, t, C2-H₂), 6. 7-6. 9 (3H, m)

【0042】参考例3

7-(2-プロモエトキシ)-2, 3-ジヒドロ-2, 2-ジメチルベンゾフラン

【0043】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 270 (M⁺), 272 (M⁺+2)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 50 (6H, s, CH₃×2), 3. 02 (2H, s, C3'-H₂), 3. 62 (2H, t, CH₂Br), 4. 37 (2H, t, OCH₂CH₂Br), 6. 77 (3H, m)

【0044】参考例4

8-クロマノール700mg, アセトン7ml, クロロアセトン520mg, 炭酸カリウム970mg, ヨウ化カリウム100mgを混和し, 5時間加熱還流した後, クロロアセトン260mg, 炭酸カリウム320mgを追加し, さらに2時間還流した。冷後固体を濾去し, 濾液を濃縮してカラムクロマトグラフィーに付し, ヘキサン-酢酸エチル(85:15)の混合溶媒で溶出することにより, (8-クロマニルオキシ)アセトン710mgを得た。

【0045】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 206 (M⁺)

14

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 9-2. 2 (2H, m, C3'-H₂), 2. 28 (3H, s, CH₃), 2. 80 (2H, t, C4'-H₂), 4. 27 (2H, t, C2'-H₂), 4. 56 (2H, s, COCH₂O), 6. 5-6. 8 (3H, m)

【0046】参考例5

(1) 8-クロマノール1. 0g, アセトン10ml, クロロアセン600mg, 炭酸カリウム1. 38g, ヨウ化カリウム100mgを混和し, 5時間加熱還流した。冷後不溶の固体を濾去し, 濾液を濃縮してカラムクロマトグラフィーに付し, ヘキサン-酢酸エチル(9:1)の混合溶媒で溶出することにより, (8-クロマニルオキシ)アセトニトリル1. 18gを得た。

【0047】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 189 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 7-1. 9 (2H, m, C3'-H₂), 2. 55 (2H, t, C4'-H₂), 4. 01 (2H, t, C2'-H₂), 4. 54 (2H, s, CH₂CN), 6. 5-6. 6 (3H, m)

【0048】(2) 水素化リチウムアルミニウム760mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し, 冰冷下, 100%硫酸980mgを滴下した。ここに(1)で得た(8-クロマニルオキシ)アセトニトリル1. 16gのテトラヒドロフラン溶液(10ml)を滴下したのち室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止した後水酸化ナトリウム水溶液を加え, エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去して無色油状の2-(8-クロマニルオキシ)エチルアミン1. 16gを得た。

【0049】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 193 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1. 6 (2H, br s, NH₂), 1. 8-2. 1 (2H, m, C3'-H₂), 2. 79 (2H, t, C4'-H₂), 3. 08 (2H, t, CH₂N), 4. 02, 4. 24 (4H, t×2, C2'-H₂, OCH₂CH₂N), 6. 6-6. 8 (3H, m)

【0050】参考例6

(1) 9.8%クロロ硫酸を-20℃に冷却し, N-(p-メトキシフェネチル)カルバミン酸エチル3. 0gを少量ずつ加えた。-5℃以下に保ちながら2時間攪拌後, 反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。この有機層を水, 飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 白色固体のN-[3-(クロスルホニル)-4-メトキシフェネチル]カルバミン酸エチル2. 52gを得た。

【0051】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 321 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1. 22 (3H, t, OCH₂CH₃), 2. 82 (2H, t, NCH₂CH₂Ar), 3. 42 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 4. 04 (3H, s, OCH₃), 4. 10 (2H, q, OCH₂CH₃), 4. 64 (1H, br s, NHCO), 7. 04 (1H, d), 7. 50 (1H, dd), 7. 74 (1H, d)

【0052】(2) 上記 (1) で得た N-[3-(クロロスルホニル)-4-メトキシフェネチル]カルバミン酸エチル 8. 96 g を塩化メチレン 180 ml に溶解し, 氷冷下, ヨウ化トリメチルシラン 28. 2 g を徐々に加えた。室温で 20 時間攪拌後, 反応液に飽和重曹水, ついで, チオ硫酸ナトリウムをヨウ素が消失するまで加えた。これを塩化メチレンで抽出し, 得られた有機層を水, 飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, 塩化メチレン-メタノール (20:1) の混合溶媒で溶出することにより, 無色の油状物を得た。このものをヘキサン-酢酸エチルより結晶化させ, 白色粉末として, 3, 3'-ジチオビス[N-(4-メトキシフェネチル)カルバミン酸エチル] 5. 50 g を得た。

【0053】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 508 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1. 21 (6H, t, OCH₂CH₃), 2. 70 (4H, t, NCH₂CH₂Ar), 3. 32 (4H, m, NCH₂CH₂Ar), 3. 87 (6H, s, OCH₃), 4. 07 (4H, q, OCH₂CH₃), 4. 76 (2H, br s, NHCO), 6. 78 (2H, d), 7. 02 (2H, dd), 7. 38 (2H, d)

【0054】(3) 上記 (2) で得た 3, 3'-ジチオビス[N-(4-メトキシフェネチル)カルバミン酸エチル] 3. 00 g, ベンゼン 20 ml, メタノール 5 ml を混和し, トリ(n-ブチル)ホスフィン 3. 57 g のメタノール溶液 15 ml を滴下し, 室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後, 残渣にアセトン 40 ml, 炭酸カリウム 2. 4 g, ヨウ化メチル 1. 5 g を加え, 3 時間加熱還流した。不溶物を濾去し, 濾液を濃縮後クロロホルムに溶解し, 希塩酸, 水, 1 規定水酸化ナトリウム, 飽和食塩水の順で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, ヘキサン-酢酸エチル (1:1) の混合溶媒で溶出することにより, 無色油状の N-[4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチル]カルバミン酸エチル 3. 08 g を得た。

【0055】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 269 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1. 23 (3H, t, OCH₂CH₃), 2. 42 (3H, s, SCH₃), 2. 75 (2H, t, NCH₂CH₂Ar), 3. 40 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3. 87 (3H, s, OCH₃), 4. 11 (2H, q, OCH₂CH₃), 4. 64 (1H, br s, NHCO), 6. 7-7. 1 (3H, m)

【0056】(4) 上記 (3) で得た N-[4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチル]カルバミン酸エチル 3. 08 g と, エタノール 20 ml, 4 規定水酸化カリウム 50 ml を混和し, 20 時間加熱還流した。冷後エーテルを加え, 1 規定塩酸で抽出した。塩酸層を水酸化ナトリウムで中和後クロロホルムで逆抽出し, 有機層を水, 飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し, 無色油状の 4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチルアミン 1. 97 g を得た。

【0057】理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2. 43 (3H, s, SCH₃), 2. 71 (2H, t, NCH₂CH₂Ar), 2. 94 (2H, br, NCH₂CH₂Ar), 3. 87 (3H, s, OCH₃), 6. 7-7. 1 (3H, m)

【0058】参考例 7

(1) 5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-1'-ヒドロキシ-2'-アセトナフトン 2. 5 g, 硫酸ジメチル 2. 5 g, 炭酸カリウム 3. 6 g, アセトン 25 ml を混和し, 一夜加熱還流した。冷後不溶物を濾別し, 濾液を濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, ヘキサン-酢酸エチル (98:2) の混合溶媒で溶出することにより, 無色油状の 5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-1'-メトキシ-2'-アセトナフトン 2. 1 g を得た。

【0059】理化学的性状

質量分析値 (E I, m/z) : 204 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1. 7-1. 9 (4H, m, C6'-H₂, C7'-H₂), 2. 60 (3H, s, COCH₃), 2. 6-2. 9 (4H, m, C5'-H₂, C8'-H₂), 3. 72 (3H, s, OCH₃), 6. 88 (1H, d), 7. 26 (1H, d)

【0060】(2) 上記 (1) で得た 5', 6', 7', 8'-テトラヒドロ-1'-メトキシ-2'-アセトナフトン 2. 05 g をトルエン 25 ml に溶解し, 氷冷下トリフルオロ酢酸 4. 58 g, 続いて m-クロロ過安息香酸 3. 47 g を徐々に加えた。5℃で 60 時間攪拌後希アノモニア水を加え, エーテルで抽出した。溶媒を留去後, 残渣にメタノール 15 ml やび 2 規定水酸化ナトリウム 11 ml を加え, 室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加えて中和後酢酸エチルで抽

出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(95:5)の混合溶媒で溶出することにより、油状の5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフトール1.61gを得た。

【0061】理化学的性状

質量分析値(EI, m/z) : 178 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)

δ : 1.7-1.9 (4H, m, C6-H₂, C7-H₂), 2.6-2.9 (4H, m, C5-H₂, C8-H₂), 3.75 (3H, s, OCH₃), 5.65 (1H, br s, OH), 6.75 (2H, s).

【0062】(3) 上記(2)で得た5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフトール1.54gを1, 2-ジプロモエタン8mlに溶解し、3規定水酸化ナトリウム水溶液8mlおよび硫酸水素テトラブチルアンモニウム(TBAHS)150mgを加え、70°Cで3時間攪拌した。ここで水酸化ナトリウム0.5gを追加し3時間攪拌後、さらに水酸化ナトリウム0.5gを追加して2時間攪拌した。冷後反応混合物をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(98:2)の混合溶媒で溶出することにより、無色油状の2-(2-ブロモエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシナフタレン1.96gを得た。

【0063】理化学的性状

質量分析値(EI, m/z) : 284 (M⁺), 286 (M⁺+2)

核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)

δ : 1.7-1.9 (4H, m, C6-H₂, C7-H₂), 2.6-2.9 (4H, m, C5-H₂, C8-H₂), 3.65 (2H, t, CH₂Br), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.28 (2H, t, OCH₂CH₂Br), 6.71 (1H, d), 6.74 (1H, d)

【0064】参考例8

(1) 参照例7で得た2-(2-ブロモエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシナフタレン0.60gとベンジルアミン2.25gをアセトニトリル6mlに溶解し、3時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣にエーテルを加えて不溶物を濾去し、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(99:1)の混合溶媒で溶出することにより、無色油状のN-[2-(5, 6, 7, 8

-テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフトルオキシ)エチル]ベンジルアミン0.62gを得た。

【0065】理化学的性状

質量分析値(EI, m/z) : 311 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)

δ : 1.7-1.9 (4H, m, C6'-H₂, C7'-H₂), 1.95 (1H, br s, NH), 2.6-2.9 (4H, m, C5'-H₂, C8'-H₂), 3.04 (2H, t, CH₂CH₂N), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.88 (2H, s, ベンジル), 4.12 (2H, t, OCH₂), 6.71 (1H, d), 6.74 (1H, d)

【0066】(2) 上記(1)で得たN-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフトルオキシ)エチル]ベンジルアミン0.45gをメタノール10mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.3g, 8.8%ギ酸0.5mlを加え、室温で6時間攪拌した。パラジウム炭素を濾去し、溶媒を留去後残渣に希水酸化ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、無色油状の2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-メトキシ-2-ナフトルオキシ)エチルアミン0.31gを得た。

【0067】理化学的性状

質量分析値(EI, m/z) : 221 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル(CDCls, TMS内部標準)

δ : 1.56 (2H, br s, NH₂), 1.7-1.9 (4H, m, C6'-H₂, C7'-H₂), 2.6-2.8 (4H, m, C5'-H₂, C8'-H₂), 3.08 (2H, t, CH₂N), 3.82 (3H, s, OCH₃), 4.00 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.7-6.8 (2H, m)

【0068】実施例1

8-(2-ブロモエトキシ)クロマン(参考例1の化合物)400mg, p-メトキシフェニルアミン470mgをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、50°Cで20時間加熱した。反応後溶媒を留去し、残渣にエーテルを加えて生じる不溶物を濾去し、濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:3)の混合溶媒で溶出することにより、無色油状の遊離塩基420mgを得た。これをエーテル中塩化水素で処理することにより、N-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-p-メトキシフェニルアミン塩酸塩1水和物290mgを得た。

【0069】理化学的性状

融点 91-93°C

元素分析値 (C₂₀H₂₂NO₃ · HC1 · H₂Oとして)

C (%) H (%) N (%) C1 (%)

理論値 62.90 7.39 3.67 9.28
 実験値 63.08 7.19 3.63 9.41

質量分析値 (FAB, m/z) : 328 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.88 (2H, m, C3' - H₂), 2.72 (2H, t, C4' - H₂), 3.00 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.20 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.36 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.72 (3H, s, OCH₃), 4.08 (2H, t, C2' - H₂), 4.24 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.6-6.8 (3H, m), 6.90 (2*

元素分析値 (C₁₁H₁₂NO₃S · HCl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論値	61.52	6.88	3.42	7.82	8.65
実験値	60.88	6.67	3.38	7.77	8.72

質量分析値 (FAB, m/z) : 374 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.90 (2H, dt, C3' - H₂), 2.38 (3H, s, SCH₃), 2.73 (2H, t, C4' - H₂), 2.98 (2H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.1-3.5 (4H, m), 3.79 (3H, s, OCH₃), 4.10 (2H, t, C2' - H₂), 4.25 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.6-7.1 (6H, m), 9.24 (2H, br s)

【0072】実施例3

8-(2-プロモエトキシ)クロマン (参考例1の化合物)

元素分析値 (C₁₁H₁₂NO₃ · 0.5C₄H₄O₄ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.91	6.78	3.77
実験値	67.61	6.89	3.70

質量分析値 (FAB, m/z) : 314 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.89 (2H, m, C3' - H₂), 2.72 (2H, t, C4' - H₂), 2.8-3.2 (6H, m), 3.5-5.0 (br s), 4.04, 4.10 (4H, t × 2, C2' - H₂, OCH₂CH₂N), 6.50 (1H, s, CH=CH), 6.6-6.8 (3H, m), 6.74 (2H, d), 7.01 (2H, d)

【0074】実施例4

8-(2-プロモエトキシ)クロマン (参考例1の化合物)

元素分析値 (C₁₁H₁₂NO₃ · HCl · H₂O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	65.65	7.71	3.83	9.69

21

22

実験値 66.07 7.64 3.89 9.88

質量分析値 (E I, m/z) : 309 (M⁺) (遊離
塩基基準)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部
標準)

δ : 1.89 (2H, m, C3' - H₂), 2.28
(3H, s, ArCH₃), 2.73 (2H, t, C
4' - H₂), 2.8-3.5 (6H, m), 4.10
(2H, t, C2' - H₂), 4.21 (2H, t, O
CH₂CH₂N), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1
5 (4H, s), 9.47 (2H, br s)

実験例4と同様の方法により、以下の実験例5~8の化*

元素分析値 (C₁₉H₂₃NO₃ · HCl · 0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	63.59	7.02	3.90	9.88
実験値	63.32	6.89	3.88	9.86

質量分析値 (E I, m/z) : 314 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部
標準)

δ : 2.8-3.5 (6H, m), 3.18 (2H,
t, C3' - H₂), 3.74 (3H, s, OCH₃),
4.34 (2H, t, OCH₂CH₂N), 4.53 (2
H, t, C2' - H₂), 6.8-7.0 (3H,
m), 6.90 (2H, d), 7.18 (2H, d),
9.46 (2H, br s)

*合物を合成した。

【0076】実験例5

N - [2 - { (2, 3-ジヒドロ-7-ベンゾフラニ
ル) オキシ} エチル] - p-メトキシフェネチルアミン
塩酸塩 0.5水和物原料化合物 : 7 - (2-プロモエトキシ) - 2, 3-ジ
ヒドロベンゾフラン (参考例2) および p-メトキ
シフェネチルアミン

【0077】理化学的性状

融点 124-126°C

実験例4と同様の方法により、以下の実験例5~8の化*

元素分析値 (C₁₉H₂₃NO₃ · HCl · 0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	63.59	7.02	3.90	9.88
実験値	63.32	6.89	3.88	9.86

※【0078】実験例6

N - [2 - { (2, 3-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-
7-ベンゾフラニル) オキシ} エチル] - p-メトキシ20 フェネチルアミン 塩酸塩 0.25水和物
原料化合物 : 7 - (2-プロモエトキシ) - 2, 3-ジ
ヒドロ-2, 2-ジメチルベンゾフラン (参考例3)
および p-メトキシフェネチルアミン

【0079】理化学的性状

融点 115-116°C

※

元素分析値 (C₂₁H₂₇NO₃ · HCl · 0.25H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	65.96	7.51	3.66	9.27
実験値	66.17	7.72	3.66	9.30

質量分析値 (FAB, m/z) : 342 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部
標準)

δ : 1.40 (6H, s, CH₃ × 2), 2.8-
3.3 (4H, m, NCH₂CH₂Ar), 3.00 (2
H, s, C3' - H₂), 3.36 (2H, t, OCH₂
CH₂N), 3.73 (3H, s, OCH₃), 4.32
(2H, t, OCH₂CH₂N), 6.7-6.9 (3
H, m), 7.06 (2H, d), 7.31 (2H, d)

★d), 9.42 (2H, br s)

【0080】実験例7

N - [2 - { (2, 3-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-
7-ベンゾフラニル) オキシ} エチル] - p-メチルフ
エネチルアミン 塩酸塩原料化合物 : 7 - (2-プロモエトキシ) - 2, 3-ジ
ヒドロ-2, 2-ジメチルベンゾフラン (参考例3)
および p-メチルフェネチルアミン

【0081】理化学的性状

融点 132-134°C

元素分析値 (C₂₁H₂₇NO₃ · HClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	69.69	7.80	3.87	9.80
実験値	69.33	7.83	3.86	9.91

質量分析値 (FAB, m/z) : 326 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部
標準)

δ : 1.40 (6H, s, CH₃ × 2), 2.29
(3H, s, ArCH₃), 2.6-3.2 (4H, s)

m, NCH₂CH₂Ar), 3.00 (2H, s, C3'
- H₂), 3.37 (2H, t, OCH₂CH₂N),4.30 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.6-6.
9.5 (3H, m), 7.14 (4H, s), 9.20

(2H, br s)

【0082】実験例8

23

N-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-p-メトキシ- α -メチルフェネチルアミン 塩酸塩 0.5
水和物

原料化合物: 8-(2-ブロモエトキシ)クロマン (参*

元素分析値 (C₂₁H₂₁NO₃ · HC1 · 0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	65.19	7.55	3.62	9.16
実験値	65.34	7.49	3.59	9.40

質量分析値 (FAB, m/z) : 342 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.14 (3H, d, α -CH₃), 1.91 (2H, m, C3'-H₂), 2.74 (2H, t, C4'-H₂), 3.1-3.7 (5H, m, CH₂NCH₂Ar), 3.74 (3H, s, OCH₃), 4.13 (2H, t, C2'-H₂), 4.29 (2H, t, OCH₂CH₂N), 6.6-6.8 (3H, m), 6.90 (2H, d), 7.19 (2H, d), 9.28 (2H, br s)

【0084】実施例9

(8-クロマニルオキシ)アセトン (参考例4の化合物)

元素分析値 (C₂₁H₂₁NO₃ · HC1として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	66.74	7.47	3.71	9.38
実験値	66.55	7.58	3.73	9.41

質量分析値 (FAB, m/z) : 342 (M⁺ + 1)
(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.36 (3H, d, NCH₂CH₃), 1.89 (2H, m, C3'-H₂), 2.73 (2H, t, C4'-H₂), 2.9-3.6 (5H, m, CHNCH₂CH₂Ar), 3.74 (3H, s, OCH₃), 4.06 (2H, d, OCH₂CH₂N), 4.13 (2H, t, C2'-H₂), 6.7-6.9 (3H, m), 6.90 (2H, d), 7.20 (2H, d), 9.18 (2H, br s)

【0086】実施例10

(1) 3-(p-メトキシフェニル)プロピオン酸 31.0 mg を塩化メチレン 3ml に溶解し、オキザリルクロリド 240 mg およびジメチルホルムアミド 1滴を加え、室温で 1 時間攪拌後反応液を濃縮して、対応する酸クロリドを得た。別に、2-(8-クロマニルオキシ)エチルアミン (参考例5の化合物) 300 mg およびトリエチルアミン 190 mg を塩化メチレン 4ml に溶解し、さきに調製した酸クロリドの塩化メチレン溶液 (2 ml) を滴下後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去すること

50

*考例1) および p-メトキシ- α -メチルフェネチルアミン

【0083】理化学的性状

融点 109-110°C

24

※物) 350 mg, p-メトキシフェネチルアミン 260 mg をメタノール中、1時間還流した。これに氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 97 mg を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、希塩酸で抽出後、塩酸層を中和し、エーテルで抽出した。有機層を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (99:1) の混合溶媒で溶出することにより、遊離塩基 156 mg を得た。これをエーテル中塩化水素で処理することにより粗製の結晶を得、さらにアセトニトリルより再結晶して、N-[2-(8-クロマニルオキシ)-1-メチルエチル]-p-メトキシフェネチルアミン 塩酸塩 115 mg を得た。

【0085】理化学的性状

融点 147-148°C

により、白色固体として N-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-3-(p-メトキシフェニル)プロピオンアミド 560 mg を得た。

【0087】理化学的性状

質量分析値 (FAB, m/z) : 356 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.89 (2H, m, C3'-H₂), 2.46 (2H, m, COCH₂CH₂Ar), 2.79 (2H, t, C4'-H₂), 2.89 (2H, m, COCH₂CH₂Ar), 3.64 (2H, m, CH₂NH), 3.74 (3H, s, OCH₃), 4.03, 4.22 (4H, t × 2, OCH₂CH₂N, C2'-H₂), 6.19 (1H, br t, NHCO), 6.7-6.9 (3H, m), 6.82 (2H, d), 7.11 (2H, d)

【0088】(2) 上記 (1) で得た N-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-3-(p-メトキシフェニル)プロピオンアミド 550 mg にボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1M テトラヒドロフラン溶液) 4.6 ml を加え、室温で 2.5 日攪拌した後、これに濃塩酸 0.5 ml を加えて 30 分間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥後溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール(99:1)の混合溶媒で溶出することにより、油状の遊離塩基280mgを得た。このものの260mgをフマル酸塩とし、アセトニトリルより再結晶することによ*

元素分析値 (C₂₁H₂₁NO₃ · 0.5C₄H₄O₄として)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 69.15	7.32	3.51
実験値 69.05	7.28	3.48

質量分析値 (E I, m/z) : 341 (M⁺) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.6-2.0 (4H, m, C_{3'}-H₂, NHCH₂CH₂Ar), 2.5-2.9 (4H, m, NHCH₂CH₂CH₂Ar), 2.72 (2H, t, C_{4'}-H₂), 3.02 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.71 (3H, s, OCH₂), 4.06, 4.12 (4H, t₂ × 2, C_{2'}-H₂, OCH₂CH₂N), 6.45 (1H, s, CH=CH), 6.6-6.8 (3H, m), 6.86 (2H, d), 7.12 (2H, d)

【0090】実施例11

(1) 実施例10と同様の方法により、4-(p-メトキシフェニル) 酪酸と2-(8-クロマニルオキシ)エチルアミンとからN-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-4-(p-メトキシフェニル)酪酸アミドを得た。

【0091】理化学的性状

※

元素分析値 (C₂₂H₂₁NO₃ · 0.5C₄H₄O₄として)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 69.71	7.56	3.39
実験値 69.27	7.44	3.31

質量分析値 (E I, m/z) : 355 (M⁺) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.54 (4H, m, CH₂CH₂CH₂Ar), 1.88 (2H, m, C_{3'}-H₂), 2.5-2.9 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ar), C_{4'}-H₂), 3.02 (2H, t, OCH₂CH₂N), 3.71 (3H, s, OCH₂), 4.0-4.2 (4H, m, C_{2'}-H₂, OCH₂CH₂N), 6.44 (1H, s, CH=CH), 6.6-6.8 (3H, m), 6.85 (2H, d), 7.12 (2H, d)

【0094】実施例12

2-(2-ブロモエチル)-1-メトキシ-5,6,

元素分析値 (C₂₂H₂₁NO₃ · HC₁ · 0.5H₂Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)	C ₁ (%)
理論値 65.90	7.79	3.49	8.84

*り、N-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-4-(p-メトキシフェニル)プロピルアミン ヘミフマレート 258mgを得た。

【0089】理化学的性状

融点 108-109℃

10※質量分析値 (E I, m/z) : 369 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

δ : 1.8-2.3 (6H, m, C_{3'}-H₂, CH₂Ar), 2.59 (2H, t, COCH₂), 2.78 (2H, t, C_{4'}-H₂), 3.60 (2H, m, CH₂NH), 3.77 (3H, s, OCH₂), 4.07, 4.18 (4H, t₂ × 2, OCH₂CH₂N), 6.23 (1H, br t, NHCO), 6.6-6.9 (3H, m), 6.78 (2H, d), 7.06 (2H, d)

【0092】(2) 上記(1)で得たN-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-4-(p-メトキシフェニル)酪酸アミドを実施例10と同様に処理し、イソブロパノールより再結晶して、N-[2-(8-クロマニルオキシ)エチル]-4-(p-メトキシフェニル)プロピルアミン ヘミフマレートを得た。

【0093】理化学的性状

融点 123-125℃

7,8-テトラヒドロナフタレン(参考例7の化合物)

0.40g, p-メトキシフェニルアミン0.64g, アセトニトリル5mlを混和し、3時間加熱還流した。冷後エーテルを加えて析出する結晶を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(99:1)の混合溶媒で溶出し、無色油状の遊離塩基0.44gを得た。これを酢酸エチル中塩化水素で処理し、生じた結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄することにより、p-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシエチルフェニルアミン 塩酸塩 0.5水和物 0.46gを得た。

【0095】理化学的性状

融点 165-170℃

実験値 66.04 7.76 3.49 9.21

質量分析値 (FAB, m/z) : 356 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.6-1.9 (4H, m, C6' - H₂, C7' - H₂), 2.5-2.8 (4H, m, C5' - H₂, C8' - H₂), 2.9-3.4 (6H, m, CH₂NC₂CH₂Ar), 3.70 (3H, s, OC₂H₅), 3.75 (3H, s, OCH₃), 4.32 (2H, t, OCH₂), 6.7-7.3 (6H, m), 9.6 (2H, br s)

実施例12と同様にして以下の実施例13および14の* 融点 133°C

元素分析値 (C₂₂H₂₁NO₂S · HC1 · 0.25H₂Oとして)

C(%) H(%) N(%) Cl(%) S(%)

理論値 62.43 7.40 3.17 8.01 7.25

実験値 62.41 7.13 3.11 8.17 7.41

質量分析値 (FAB, m/z) : 402 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.6-1.9 (4H, m, C6' - H₂, C7' - H₂), 2.41 (3H, s, SCH₃), 2.5-2.8 (4H, m, C5' - H₂, C8' - H₂), 3.1-3.6 (6H, m, CH₂NC₂CH₂Ar), 3.64 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₂), 4.42 (2H, br t, OC₂H₅), 6.7-7.1 (5H, m), 9.9 (2H, br s)

元素分析値 (C₂₂H₂₁NO₂ · HC1 · 0.5H₂Oとして)

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

理論値 68.64 8.12 3.64 9.21

実験値 68.69 8.12 3.63 9.48

質量分析値 (FAB, m/z) : 340 (M⁺ + 1)

(遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.6-1.9 (4H, m, C6' - H₂, C7' - H₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.5-2.8 (4H, m, C5' - H₂, C8' - H₂), 3.1-3.6 (6H, m, CH₂NC₂CH₂Ar), 3.63 (3H, s, OCH₃), 4.42 (2H, t, OCH₂), 6.74 (2H, s), 7.11 (4H, m), 9.8 (2H, br s)

【0100】実施例15

(1) 2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチルアミン (参考例8の化合物) 280mg, 4-(p-メトキシフェニル)酪酸 245mg をジメチルホルムアミド 5ml に溶解し, 氷冷下, ジフェニルリン酸アジド 384mg, 続いてトリエチルアミン 140mg を徐々に加えた。室温で 18

*化合物を得た。

【0096】実施例13

4-メトキシ-N-[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]-3-(メチルチオ)フェネチルアミン 塩酸塩 0.25水和物

原料化合物 : 2-(2-プロモエチル)-1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン (参考例7の化合物) および4-メトキシ-3-(メチルチオ)フェネチルアミン (参考例6の化合物)

【0097】理化学的性状

融点 133°C

※H, br s)

【0098】実施例14

20 N-[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]-p-メチルフェネチルアミン 塩酸塩 0.5水和物

原料化合物 : 2-(2-プロモエチル)-1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン (参考例7の化合物) およびp-メチルフェネチルアミン

【0099】理化学的性状

融点 170-173°C

時間攪拌後反応液に酢酸エチルおよびトルエン各 2.5ml

を加え, 希塩酸, 炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水の順で洗い, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し, 無色固体の 4-(p-メトキシフェニル)

-N-[2-(1-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]ブタンアミド 480mgを得た。

【0101】理化学的性状

質量分析値 (FAB, m/z) : 398 (M⁺ + 1)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.7-2.6 (10H, m), 2.6-2.9 (4H, m), 3.6-3.8 (2H, m, OCH₂CH₂N), 3.77 (6H, s, OCH₃ × 2), 4.0-4.2 (2H, m, OCH₂), 6.1 (1H, br s, NHCO), 6.6-7.2 (6H, m)

【0102】(2) 上記(1)で得た 4-(p-メトキシフェニル)-N-[2-(1-メトキシ-5, 6,

7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]ブタンアミド460mgにボラン-テトラヒドロフラン(1モル濃度テトラヒドロフラン溶液)3.5mlを加え、4時間加熱還流した。室温まで冷却後メタノールおよび濃塩酸各0.5mlを加え、さらに30分間還流した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、エーテルで抽出、エーテル層を水と飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。このエーテル溶液を塩化水素で処理することにより粗製の結晶を得、これをアセトニトリル-エーテルより再結晶して、4-(p-メトキシフェニル)-N-[2-(1-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルオキシ)エチル]ブチルアミン 塩酸塩 0.5水和物380mgを得た。

【0103】理化学的性状

融点 120-123°C

元素分析値 (C₂₄H₃₃NO₃·HCl·0.5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	67.19	8.22	3.26	8.26
実験値	67.37	8.24	3.29	8.49

質量分析値 (E I, m/z) : 383 (M⁺) (遊離塩基基準)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

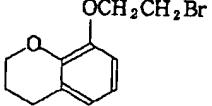
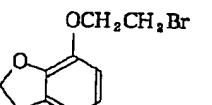
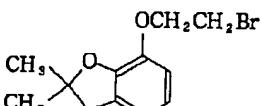
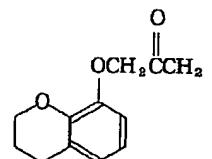
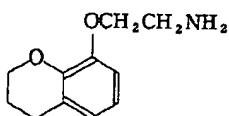
δ : 1.5-2.2 (8H, m), 2.4-2.9 (6H, m), 2.9-3.5 (4H, m), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃)

H₃), 4.3-4.5 (2H, m, OCH₂), 6.7-7.2 (6H, m), 9.7 (2H, br s)

以下表3~7に上記参考例および実施例で得られた化合物の化学構造式を示す。

【0104】

【表3】

参考例番号	化 学 構 造 式
1	
2	
3	
4	
5	

[0105]

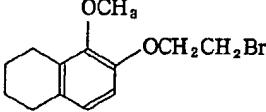
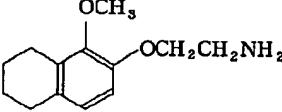
[表4]

(18)

特開平5-125024

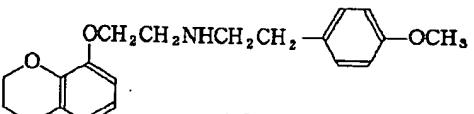
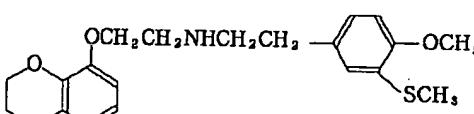
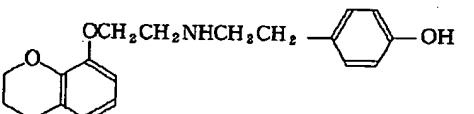
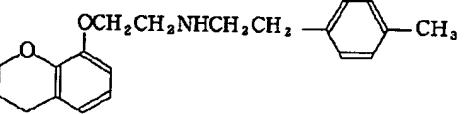
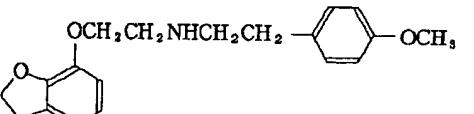
33

34

参考例番号	化 学 構 造 式
6	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)(\text{SCH}_3)$
7	OCH_3 
8	OCH_3 

【0106】

【表5】

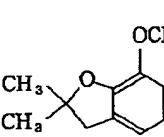
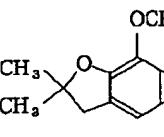
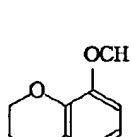
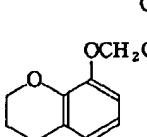
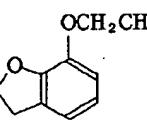
実施例番号	化 学 構 造 式
1	 · HCl · H ₂ O
2	 · HCl
3	 · 0.5 ()
4	 · HCl · H ₂ O
5	 · HCl · 0.5H ₂ O

[0107]

[表6]

37

38

実施例番号	化 学 構 造 式
6	 <p>• HCl • 0.25H₂O</p>
7	 <p>• HCl</p>
8	 <p>• HCl • 0.5H₂O</p>
9	 <p>• HCl</p>
10	 <p>• 0.5 (HOOC-COOH)</p>

[0108]

[表7]

実施例番号	化 学 構 造 式
11	<p>• 0.5 ($\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOH}$)</p>
12	<p>• HCl • 0.5H₂O</p>
13	<p>• HCl • 0.25H₂O</p>
14	<p>• HCl • 0.25H₂O</p>
15	<p>• HCl • 0.5H₂O</p>

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵ 識別記号 執内整理番号 F I 技術表示箇所

A 61 K 31/34	A A M	7252-4C	
31/35	A A H	7252-4C	
	A C V	7252-4C	
C 07 D 307/79			
311/64		6701-4C	

313/08 6701-4C
313/20 6701-4C

(72)発明者 山口 時男
埼玉県浦和市領家6-16-3 シティコア
402

(72)発明者 鶴渕 文一
茨城県つくば市春日2-35-2 エトワー
ル春日303

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning these documents will not correct the image
problems checked, please do not report these problems to
the IFW Image Problem Mailbox.**